

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИАРИД ПРО 2 mg таблетки
DIARID PRO 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg лоперамидов хидрохлорид (*loperamide hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат. Всяка таблетка съдържа 96,53 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с диаметър 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ДИАРИД ПРО е показан за симптоматично лечение на остра неспецифична и хронична диария.

При пациенти с илеостомия лоперамидов хидрохлорид се пригала за намаляване броя на изхожданията, количеството на изпражненията и за втвърдяване на консистенцията им.

ДИАРИД ПРО е показан при възрастни и деца над 6 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 6 години:

Остра диария: началната доза е 2 таблетки (4 mg) при възрастни и 1 таблетка (2 mg) при деца над 6 години. Лечението продължава с прием по 1 таблетка (2 mg) след всяко разводнено изпражнение.

Хронична диария: началната доза е 2 таблетки (4 mg) дневно при възрастни и 1 таблетка (2 mg) при деца над 6 години. Тази начална доза може да бъде променена с цел постигане на 1-2 оформени изпражнения на ден, което обикновено се постига с поддържаща доза 1-6 таблетки (2-12 mg) дневно.

Максималната доза при остра и хронична диария при възрастни е 8 таблетки (16 mg) дневно. Не приемайте повече от 8 таблетки на ден.

При деца над 6 години дозата трябва да бъде спрямо телесното тегло (3 таблетки/20 kg), но не трябва да превишава дозата от 8 таблетки на ден.

Пациенти в старческа възраст: Не е необходима корекция в дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане: Не е необходима корекция в дозата при бъбречно увреждане.

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20210103

Разрешение №

BG/MH/Mb-54381

Одобрение №

27.04.2021



Чернодробно увреждане: Въпреки че няма налични фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане, ДИАРИД ПРО трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, поради намален метаболизъм на първо преминаване (виж точка 4.4)

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с половин чаша вода.

4.3 Противопоказания

ДИАРИД ПРО е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към лоперамидов хидрохлорид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

ДИАРИД ПРО не трябва да се използва при деца под 6 години.

ДИАРИД ПРО не трябва да се използва като начална терапия при:

- пациенти с остра дизентерия, характеризираща се с кръв в изпражненията и висока температура;
- пациенти с остър улцерозен колит или псевдомембранозен колит, в резултат на лечение с антибиотици;
- пациенти с бактериален ентероколит, причинен от инвазивни организми, включително салмонела, шигела и кампилобактер.

ДИАРИД ПРО не трябва да се използва за предотвратяване на инхибирането на перисталтиката поради риска от значителни последствия, включително илеус, мегаколон и токсичен мегаколон. Приемът на ДИАРИД ПРО трябва да се преустанови незабавно, ако се развие запек, подуване на корема или чревна непроходимост.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на диария с лоперамидов хидрохлорид е симптоматично. Нужно е да се определи етиологията на диарията, за да се приложи подходящата терапия. При хронични възпалителни заболявания, лоперамидов хидрохлорид може да скрие симптомите на остро влошаване.

При пациенти с диария, особено при деца, е възможно да настъпи водно-електролитен дефицит. В такива случаи прилагането на подходяща водно-електролитна заместителна терапия е най-важната мярка.

Лечението с ДИАРИД ПРО трябва да се прекрати, ако се наблюдават признаци на запек или други признаци на забавена чревна перисталтика. Ако състоянието не се подобри в рамките на два дни след остра диария, приемът на ДИАРИД ПРО трябва да се прекрати и пациентът да потърси консултация с лекар.

При пациенти със СПИН, лекувани от диария с ДИАРИД ПРО, лечението трябва да се преустанови при първите признаци на подуване на корема. Съобщават се изолирани случаи на запек с повишен риск от токсичен мегаколон при пациенти, болни от СПИН с инфекциозен колит, предизвикан от бактериални или вирусни патогени, лекувани с лоперамидов хидрохлорид.

Няма налични фармакокинетични данни за пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това ДИАРИД ПРО трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, поради редуциран метаболизъм на първо преминаване. Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно следени за поява на токсични ефекти върху централната нервна система.

Злоупотреба и неправилна употреба, като опиат-заместител, са описани при хора с наркотична зависимост (вижте точка 4.9).



Във връзка с предозиране са съобщавани сърдечни събития, включващи удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsade de pointes*. Възможно е предозирането да замаскира съществуващ синдром на *Brugada*. Някои от случаите са имали летален изход (вижте точка 4.9).

Пациентите не трябва да надвишават препоръчителната доза и/или препоръчаната продължителност на лечение.

Комбинацията с висока доза лоперамидов хидрохлорид и лекарства, които инхибират

P-гликопротеин (хинидин, ритонавир, циклоспорин, верапамил и някои макролидни антибиотици като еритромицин и кларитромицин), трябва да се използват с повишено внимание (виж точка 4.5).

Налични са ограничени данни относно лечението на деца под 6-годишна възраст (виж точка 4.8).

ДИАРИД ПРО съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

ДИАРИД ПРО съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като холестираминът вероятно намалява абсорбцията на лоперамидов хидрохлорид, не бива да се прилагат едновременно, а на интервали от няколко часа.

Неклинични данни показват, че лоперамидът представлява P-гликопротеинов субстрат. Едновременното приложение на лоперамид (16 mg като еднократна доза) с хинидин или ритонавир, и двата от които са P-гликопротеинови инхибитори, води до 2 до 3-кратно повишаване на плазмените концентрации на лоперамид. Възможно е да се получи и увеличено разпределение към централната нервна система.

Когато лоперамидов хидрохлорид е приложен в препоръчителни дози, не е известно клиничното значение на тези фармакокинетични взаимодействия с P-гликопротеиновите инхибитори. Съществува риск от намалена чувствителност на ЦНС към въглероден диоксид и по този начин може да окаже ефект върху дишането (виж точка 4.4).

Комбинацията на лоперамидов хидрохлорид с висока доза и лекарства, които инхибират

P-гликопротеин, напр. хинидин, ритонавир, циклоспорин, верапамил и някои макролидни антибиотици, напр. еритромицин и кларитромицин, трябва да се използват с повишено внимание. Трябва да се вземе предвид корекция на дозата (виж точка 4.4).

Едновременното приложение на лоперамидов хидрохлорид (4 mg единична доза) с итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеин, води до 3 до 4-кратно увеличение на плазмените концентрации на лоперамид. В същото проучване, инхибитор на CYP2C8-гемфиброзил, повишава плазмената концентрация на лоперамид приблизително 2 пъти. Комбинацията от итраконазол и гемфиброзил е възможно да доведе до 4-кратно увеличение на максималните плазмени нива на лоперамидов хидрохлорид и до 13-кратно увеличение на общата плазмена експозиция. Тези увеличения не са свързани с ефекти от страна на централната нервна система (ЦНС), измерени чрез психомоторни тестове (т.е. субективна сънливост и Digit Symbol Substitution Test).

Едновременното приложение на лоперамидов хидрохлорид (16 mg единична доза) с итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеина, води до 5-кратно повишаване на плазмените концентрации на лоперамид. Това увеличение не е свързано с повишени фармакодинамични ефекти, измерени чрез пулометрия.



Едновременното лечение с перорален дезмопресин води до 3-кратно повишаване на плазмените концентрации на дезмопресин, вероятно поради по-бавна стомашно-чревна подвижност.

Предполага се, че лекарства със същите фармакологични свойства може да засилят ефекта на лоперамидовия хидрохлорид и че лекарствата, които ускоряват стомашно-чревното преминаване, могат да намалят ефекта на лоперамидов хидрохлорид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Клиничният опит при бременни жени е ограничен. Изпитванията върху плъхове показват повишена смъртност на плода при високи дози. Въпреки че няма индикации, че лоперамидов хидрохлорид има тератогенни или ембриотоксични свойства, очакваните терапевтични ползи трябва да бъдат преценени спрямо потенциалните рискове преди да се прилага лоперамидов хидрохлорид по време на бременност, особено през първия триместър.

В кърмата могат да се появят малки количества лоперамид. Следователно, ДИАРИД ПРО не се препоръчва по време на кърмене.

Жените, които са бременни или кърмят, трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекар за подходящо лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Това лекарство няма влияние върху шофирането и работа с машини. Възможно е по време на лечението с ДИАРИД ПРО да се наблюдават умора, замаяност или сънливост. Поради това е препоръчително да се внимава при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данни от клинични проучвания

Възрастни и деца на 12 и повече години

Безопасността на лоперамидов хидрохлорид е оценена при 3076 възрастни и деца на възраст на 12 и повече години, участвали в 31 контролирани и неконтролирани клинични изпитвания на лоперамидов хидрохлорид, използвани за лечение на диария. От тях 26 са за остра диария (N = 2755) и 5 за хронична диария (N = 321).

Най-често съобщаваните ($\geq 1\%$ честота) нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания с лоперамидов хидрохлорид при остра диария са: запек (2,7%), метеоризъм (1,7%), главоболие (1,2%) и гадене (1,1%).

Най-често съобщаваните ($\geq 1\%$ честота) нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания с лоперамид хидрохлоридов при хронична диария са: метеоризъм (2,8%), запек (2,2%), гадене (1,2%) и замаяност (1,2%).

Таблицата показва нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания, за които се съобщава при употребата на лоперамидов хидрохлорид при остра и/или хронична диария, както и от резултат след пускане на пазара.

Категориите за честота се основават на следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Телесна система	Индикация		
	Остра диария (N=2755)	Хронична диария (N=321)	Остра+Хронична диария, резултат след пускане на пазара
Нарушения на имунната система: Реакция на свръхчувствителност, анафилактична реакция (включително анафилактичен шок), анафилactoидна реакция			Много редки
Нарушения на централната и периферната нервна система: Главоболие; Виене на свят; Сънливост; Загуба на съзнание, ступор, замъглено съзнание, хипертония, некоординираност	Чести Редки	Редки Чести	Чести Чести Редки Много редки
Нарушения на очите Миоза			Много редки
Стомашно-чревни нарушения Запек, гадене, метеоризъм; Болки в корема, дискомфорт в корема, сухота в устата; Болки в корема в горната част, повръщане; Диспепсия; Илеус (включително паралитичен илеус), Мегаколон ^a (включително токсичен мегаколон)	Чести Редки Редки Много редки	Чести Редки Редки	Чести Редки Редки Редки Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Обрив; Булозен обрив (включително синдром на Stevens- Johnsons, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе), ангиодем, уртикария, сърбеж	Редки		Редки Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Задържане на урина			Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Умора			Много редки

^a: Вижте т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата,
ул. "Дамян Груев" № 8, 1303 София, България,
тел.: +359 2 890 34 17,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми:

При предозиране (включително относително предозиране, причинено от чернодробно увреждане), е възможно да настъпи потискане функциите на ЦНС (сънливост, нарушения в координацията, миоза, мускулна хипертония и респираторна депресия), апатия, виене на свят, объркване, халюцинации, загуба на съзнание, кома, апнея, повишен или понижен мускулен тонус, хипергликемия, гадене, повръщане, запек, задържане на урина и илеус.

Децата в сравнение с възрастните са по-чувствителни към ефектите от страна на ЦНС.

При хора, предозирали с лоперамидов хидрохлорид, са наблюдавани сърдечни събития като удължаване на QT-интервала и QRS-комплекса, *torsades de pointes*, други сериозни камерни аритмии, спиране на сърдечната дейност и синкоп (вижте т. 4.4). Има съобщения и за случаи с летален изход.

Предозирането може да демаскира съществуващ синдром на Brugada.

Лечение:

В случай на поява на признаци на предозиране като антидот може да се използва налоксон. Тъй като лоперамидовият хидрохлорид действа по-продължително от налоксон (1-3 часа), може да се наложи повторно лечение с налоксон. Пациентът трябва да бъде под строг контрол в продължение на поне 48 часа, за да се установи евентуална депресия на ЦНС. Лечението е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипропулсиви.
АТС код: A07DA03.

Механизъм на действие

Лоперамидовият хидрохлорид се свързва с опиатните рецептори в чревната стена. В резултат на това той инхибира отделянето на ацетилхолин и простагландини като по този начин намалява пропулсивната перисталтика и удължава транзитното време през червата. Лоперамид повишава тонуса на аналния сфинктер като така намалява неспособността за задържане и напрежението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

По-голямата част от приема на лоперамидовия хидрохлорид се абсорбира от червата, но резултат на метаболизма при първо преминаване, системната бионаличност е



Разпределение:

Проучванията за разпределение показват висок афинитет към чревната стена, с предпочитание за свързване с рецепторите на надлъжния мускулен слой. Свързването на лоперамидовия хидрохлорид с плазмените протеини е 95%, главно с албумин. Предклиничните данни показват, че лоперамидовият хидрохлорид е Р-гликопротеинов субстрат.

Метаболизъм:

Лоперамидовият хидрохлорид почти напълно се извлича от черния дроб, където основно се метаболизира, конюгира и отделя чрез жлъчката. Лоперамидът се метаболизира главно чрез окислително N-деметиране чрез CYP3A4 и CYP2C8. Поради много висок ефект на първо преминаване, плазмените концентрации на непроменено лекарство са изключително ниски.

Елиминиране:

Времето на полуживот на лоперамидовия хидрохлорид при човека е около 11 часа (в рамките на 9-14 часа). Отделянето на непроменения лоперамид и неговите метаболити става главно чрез фекалиите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за остри и хронични реакции не показват специфична токсичност.

Резултатите от *in vivo* и *in vitro* проучвания показват, че лоперамидовия хидрохлорид не е генотоксичен.

Лоперамидовият хидрохлорид няма значими електрофизиологични сърдечни ефекти върху сърцето в терапевтично приложимия обхват на концентрации и при значителни, кратни на този обхват стойности (до 47 пъти). Въпреки това, при изключително високи концентрации, свързани с предозиране (виж т. 4.4), лоперамидовия хидрохлорид има електрофизиологично действие върху сърцето, състоящо се в инхибиране на калиевите (hERG) и натриевите потоци и аритмии при *in vivo* и *in vitro* модели при животни.

Високите дози на лоперамидов хидрохлорид- 40 mg/kg на ден (20 пъти по-високи от дозата при хора въз основа на сравнението на телесната повърхност, дадени в репродуктивни проучвания), водят до намалена фертилност и оцеляване на плода при пъхове при токсични дози за майката. По-ниските дози - ≤ 10 mg/kg на ден (5 пъти по-високи от дозата при хора въз основа на сравнението на телесната повърхност), не показват ефект върху здравето на майката или плода и не оказват влияние върху пери- и постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Частично прежелатинизирано царевично нишесте
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Повидон K25

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Без специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ДИАРИД ПРО се предлага в картонена кутия, съдържаща 1 или 2 блистера от бяло, непрозрачно PVC/PVDC/Alu фолио с 10 таблетки всеки, заедно с листовка за пациента. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фортекс Нутрасютикалс ООД
ул. Прохладен кът № 10,
София 1362, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2021

